

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE

POUR LE

N°
975

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME d'ÉTAT)

PAR

Sami IOSUB

Né le 23 Septembre 1919 à IASSY (Roumanie)

présentée et soutenue publiquement le

LES ETATS DE FATIGUE,
(FATIGUES PHYSIOLOGIQUES,
FATIGUES PATHOLOGIQUES)
ROLE DE LA FONCTION SURRENALE

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI^e

1957

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:--

Année 1957

No

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Sami IOSUB

Né le 23 septembre 1919 à Iassy (Roumanie)

--:--

Présentée et soutenue publiquement
le

--:--

LES ETATS DE FATIGUE
(FATIGUES PHYSIOLOGIQUES,
FATIGUES PATHOLOGIQUES)
ROLE DE LA FONCTION SURRENALE

--:--

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

--:--

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1957.



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER E., OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN.....Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR.....Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM
Anatomie.....	CORDIER
Anatomie pathologique.....	DELARUE
Bactériologie.....	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux Sports}	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale.....	FAUVERT
Cancérologie médicale, sociale.....	BERNARD J.
Carcinologie.....	N.
Chimie Médicale.....	JAYLE
{Hôtel-Dieu.....	BROCQ
Cliniques Chirur. {Broussais.....	G.d'ALLAINES
{Salpêtrière.....	MOULONGUET
{Cochin.....	QUENU
Clinique chirurgicale répara- trice et orthopédique }	{MERLE d'AU- BIGNE
Clinique de Cardiologie.....	MOUQUIN
Clinique chirurgicale infan- tile et d'orthopédie }	FEVRE
Clinique chir. pleuro-pulmon.....	MONOD
Clinique de la Tuberculose.....	BERNARD E.
Clinique de neuro-chirurgie.....	{PETIT- DUTAILLIS
Clinique de Puériculture.....	LELONG
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques }	DEGOS
Clinique des maladies du sang.....	CHEVALLIER
Clinique des maladies du systè- me nerveux }	ALAJOUANINE

Clinique des maladies des enf.	DEBRE
Clinique des maladies infect.	MOLLARET
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO
	BARIETY
	J. BESANCON
Cliniques Médicales	MOREAU
	de GENNES
Clinique méd. hydro-climat. thér.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR V.-R.
	LANTUEJOUL
Cliniques obstétricales	VARANGOT
	LACOMME
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	CATHALA
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	Julien MARIE
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physico-chimie méd. (ch. t. pers)	DOGNON
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Problèmes alimentaires (c. t. pers)	RICHET
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	TURPIN
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	(CABROL DEBEYRE DELMAS OLIVIER G.	Pat. Chir.	(DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN GOSSET LAURENCE LORTAT-JACOB MATHEY OLIVIER (Cl) POILLEUX THOMERET VERNE (J M)
Ana. Path.	(Melle GAU- THIER V. BUSSE GOUYGOU	Pat. expé- riment.	(MAURICE LOEPER BOUVIER BOUDIN BRICAIRE BRISSAUD CASTAIGNE CONTE DEROT DOMART LAMOTTE LAROCHÉ MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAF WOLFRAMM
Bactério- logie	(CHRISTOL NEVOT	Pat. méd.	(JOSEPH POLONOVSKI Cl. MOZZICONACCI Melle LEVY CHEYMOL
Biol. méd.	BOURLIERE		(BARGETON DEJOURS PARROT
Chimie méd.	(ETTORI POLONOVSKI J		(DJOURNO GOUGEROT Pneum. phthis. KREIS
Dermato-syphil.	DUPERRAT		
Embryologie	TUCHMANN		
Histologie	(BULLIARD COUJARD N...		
Hydrologie	CORNET		
Hygiène	(BOYER DEPARIS		
Mal. infect.	BASTIN		
Médecine)	(DEROBERTE		
légale et)	(GAULTIER		
du Trav.)	(HADENGUE		
Neurochir.	DAVID		
Neurologie	LHERMITTE (GRASSET LE LORIER LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY		
Obstétrique	(BREGÉAT DESVIGNES JUDET AUBRY MADURO BRUMPT CHABAUD ABOULKER BARCAT BAUMANN CAUCHOIX		
Ophtalmo- logie	(BREGÉAT DESVIGNES		
Orthopédie	JUDET		
Oto-rhino- laryngo.	(AUBRY MADURO		
Parasito.	BRUMPT		
Parasito.col.	CHABAUD		
Pat. chir.	(ABOULKER BARCAT BAUMANN CAUCHOIX		

	MM.		MM.
Psychiatrie	{ BARUK PICHOT	Stomato	{ CHAPUT Mme CERNEA
Psych. infant.	MICHAUX	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	{ AMELINE	Urologie	COUVELAIRE
	{ HUGUIER		{ BROUET
	{ LEGER		{ DREYFUS
Clinique chir.	PADOVANI		{ FAUVERT
	{ ROUX	Clinique m.	{ HAGUENAU
	{ RUDLER		{ HAMBURGER
	{ SICARD		{ KOURILSKY
Clinique)	{ ECALLE		{ MARCHAL
obstét.)	{ MAYER		{ SOULIE
Clinique)	{ OFFRET		
ophtal)	{ RENARD		
Secrétaire de la Faculté	M. MOREL		
Secrétaire-Adjoint	Melle CHAINTREUIL		
Bibliothécaire en Chef	Dr HAHN		
Conservateur	Melle GOICHON		
	{ Melles DUMAITRE		
Bibliothécaires.	LE NOIR		
	METIN		
	QUIEVREUX		

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur don-
ner aucune approbation ni improbation.

Je dédie ce travail à ma famille et
tout spécialement à la mémoire de
ma mère qui n'a pas eu le bonheur
de Voir le couronnement de mes
efforts.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur de GENNES

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de
Paris,
Médecin de l'Hôpital Broussais,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la
présidence de notre thèse.

A l'Entr'Aide Universitaire Française,

A l'U.E.J.F.,

Au C.O.J.A.S.O.R. et

Au C.O.P.A.R.

(Mademoiselle TOUGARD et
Mademoiselle de la CHAPELLE)

Avec ma sincère reconnaissance.

LES ETATS DE FATIGUE
(FATIGUES PHYSIOLOGIQUES,
FATIGUES PATHOLOGIQUES)
ROLE DE LA FONCTION SURRENALE

- 3 -

- I -

AVANT-PROPOS

:-

L'on sait, depuis longtemps déjà que certains états dominés ou conditionnés par une insuffisance fonctionnelle des surrénales comportent le signe subjectif et objectif de fatigue musculaire.

Mais ce n'est que récemment que l'on a réussi à explorer plus à fond la fonction surrénale, à objectiver ses insuffisances, grâce à des dosages biochimiques portant, en particulier, sur l'élimination urinaire des hormones corticosurrénales, et aussi sur les divers électrolytes dont le métabolisme est sous la dépendance de la fonction surrénale.

Parallèlement par conséquent, on a pu étudier et le signe neuromusculaire, électrique, de la fatigue, et le syndrome biochimique qui l'accompagne.

Il était intéressant alors de réunir tous les états, physiologiques et pathologiques, comportant l'élément fatigue et de les étudier du point de vue de la fonction surrénale. Les connaissances acquises dans le domaine du normal, c'est-

à dire de la fatigue physiologique, ne pouvaient pas manquer d'être bénéfiques pour la compréhension, la prévention et le traitement de la fatigue en pathologie surrénale.

Il existe d'ailleurs des faits paradoxaux, voire contradictoires, qui apparaissent dans l'étude de la fatigue pathologique des syndromes surrénaliens. C'est ainsi que nous trouverons des états de fatigue en cas d'hypocorticisme, ce qui se conçoit facilement, mais aussi en cas d'hypercorticisme, que celui-ci soit d'origine exogène, ou endogène.

L'exemple le plus typique, le plus pur, des insuffisances surrénales avec fatigue est offert par la maladie d'Addison. Mais nous aurons également à nous occuper de myasthénies chroniques, de maladie de Basedow.

L'excitabilité neuromusculaire a été très étudiée ces dernières années, tant à l'état normal, que sous l'effet de variations hormonales et métaboliques. Rapprochées des notions acquises dans le domaine des fatigues pathologiques, les connaissances du mécanisme de la fatigue physiologique permettent aujourd'hui de mieux comprendre et surtout de corriger les troubles à la fois locaux, au niveau de la terminaison nerveuse motrice, et généraux, au niveau de l'équilibre hormonal et électrolytique nécessaire pour que la fatigue conserve son caractère normal de réversibilité.

°°°

Nous nous proposons donc ici d'envisager successivement :

- les grandes notions physiologiques qui expliquent aujourd'hui le phénomène de la fatigue neuromusculaire ;

- les particularités d'une part des fatigues physiologiques, d'autre part des fatigues pathologiques, telles qu'on les observe dans les syndromes d'asthénie chronique et de myasthénie grave, dans les états d'hyper ou d'hypocorticisme, dans les hypokaliémies, dans la maladie de Basedow, dans la maladie d'Addison ;

- ces divers éléments enfin nous permettront une discussion physiopathologique susceptible d'apporter les moyens de lutter contre le syndrome fatigue, et, dans ses formes pathologiques, d'en comprendre les causes et d'en envisager le traitement préventif et curatif.

- II -

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

—:—

C'est par l'étude de l'excitabilité neuromusculaire normale que l'on a acquis les notions fondamentales intéressant la fatigue physiologique ; par la suite, on a pu en observer les variations dans les états endocriniens, c'est-à-dire sous l'influence de variations hormonales et métaboliques.

°°°

Qu'est-ce que la fatigue ? Il s'agit à la fois d'une sensation purement subjective, et de modifications objectives de l'excitabilité électrique ; mais aussi de modifications du milieu biochimique et enfin, notion récente, de l'équilibre hormonal.

En 1855, ADDISON décrivait la maladie qui devait porter son nom, et qui était dominée par le symptôme fatigue. On peut dire que près d'un siècle s'est alors écoulé sans qu'un rapprochement ait été fait entre la fatigue banale, physiologique, et la fatigue pathologique addisonienne, autrement dit, sans que l'on ait cherché à préciser un éventuel facteur surré-

nal dans la fatigue courante. La fréquence, la banalité, la bénignité de la fatigue quotidienne ont fait que celle-ci a été considérée comme un fait inéluctable, inséparable de la vie, de l'activité, et en tous cas non pathologique, ceci "sans preuves", souligne RIVOIRE. Cependant, rien ne sépare de façon fondamentale la fatigue dite physiologique de la fatigue pathologique Addisonienne. Dans les deux cas, c'est le phénomène subjectif qui domine la scène et qui semble occuper de façon diffuse l'ensemble de la musculature. Il n'existe pas de critères anatomiques, objectifs, susceptibles de diagnostiquer et de différencier les états de fatigue. Cependant, à côté de la psychologie, de l'introspection, on peut aujourd'hui avancer des faits physiologiques, et même physiopathologiques, qui caractériseront objectivement l'état de fatigue : modification de l'excitabilité neuromusculaire, modifications du milieu biochimique et du taux hormonal corticosurrénal.

Une étape décisive a été franchie lorsque les chercheurs sont partis de l'hypothèse d'une identité entre fatigue banale et fatigue addisonienne, l'exploration de la fonction surrénale, dosage des 17 céto-stéroïdes, des hydroxycorticoïdes, récemment de l'aldostérone, ayant apporté des éléments indiscutables d'un syndrome clinique de la fatigue.

°°°

La fatigue peut être étudiée d'après la contraction musculaire et le rendement qu'elle fournit. Grâce à LAPICQUE, on analyse la contraction musculaire d'après

ses deux constantes, rhéobase et chronaxie. Sur le plan physiologique, on distingue avec BOURGUIGNON et HUMBERT trois sortes de fibres, fibres à temps longs, fibres à temps moyens et fibres à temps courts dont la teneur en adénosine triphosphorique est variable selon la catégorie.

Au niveau du muscle, il se produit des phénomènes biologiques qui permettent la contraction et la répétition de celle-ci. Ces phénomènes sont dominés par les équilibres électrolytiques, potassium et sodium, magnésium et calcium. Pour que la contraction musculaire se produise, il faut que le potassium passe de la cellule dans l'espace extracellulaire, et soit remplacé par le sodium qui pénètre dans le milieu intra-cellulaire. La perte de potassium intra-cellulaire est proportionnelle à la durée et à l'intensité du travail, et de plus, elle entraîne une dépolariisation et libère de l'énergie. Mais pour que la libération de potassium intra-cellulaire ait lieu, il faut que la différence soit suffisante entre les taux intra et extra-cellulaires potassiques. Dès que le taux de potassium extra-cellulaire s'élève, l'excitabilité diminue : c'est ce qui se produira dans l'adynamie de l'insuffisance corticosurrénale. Par contre si le potassium intracellulaire est anormalement élevé, il y a tremblements, et même paralysie (type paralysie familiale). Lors de la contraction musculaire, le potassium intracellulaire quitte le milieu pour être remplacé par le sodium extracellulaire. Si celui-ci fait défaut, l'excitabilité électrique s'abaisse, et disparaît, comme c'est le cas dans la fatigue, l'asthénie musculaire qui apparaît lors des régimes privés de sodium.

Pour que les échanges de cations se produisent de façon satisfaisante lors de la contraction et de la contracture réversible, il faut donc un milieu riche en sodium et relativement pauvre en potassium extracellulaire. Puis, à la phase de repos, les phénomènes inverses se produisent, sortie de sodium et rentrée de potassium dans la cellule : phénomène de repolarisation, avec baisse du pH intracellulaire, dissociation de l'actomyosine en actine et myosine.

Au niveau du magnésium et du calcium, il se produit également des courants, le magnésium suivant le potassium. Sa baisse extracellulaire entraîne sur les enregistrements des courbes intensité-durée un crochet pour les temps moyens. Le calcium maintient le potentiel de repos des membranes cellulaires et intervient dans l'excitabilité des fibres rapides. Quant au CO₂, il assure l'équilibre acidobasique. L'acidification du milieu extracellulaire appauvrit la cellule en potassium intracellulaire et par là oppose une gêne à la contraction musculaire.

Des transporteurs ioniques enfin facilitent ces échanges constants entre milieu intracellulaire et milieu extracellulaire, dans lesquels intervient également la perméabilité de la membrane cellulaire, perméabilité qui doit être moyenne, tout excès en trop ou en pas assez entraînant la mort de la cellule soit par excès ou insuffisance de potassium et de sodium, soit par déséquilibre entre potassium intracellulaire et potassium extracellulaire, entre potassium et sodium.

La sortie de potassium du milieu intra-

cellulaire libère de l'énergie ; le rejet de sodium de la cellule nécessite une dépense énergétique, donc une activité métabolique très intense. Et ce rejet de sodium est indispensable à la repolarisation, donc au repos de la cellule, ce que l'on appelle la période réfractaire. Lorsque le potassium s'accumule dans la cellule, le sodium est éliminé, avec parallèlement baisse du tonus et hyperexcitabilité. Inversement, le déficit en potassium intracellulaire et l'incapacité de libérer du potassium correspondent à l'atonie musculaire par épuisement.

Les glucides interviennent immédiatement et à plus longue échéance dans la glycogénèse, qui fournit l'énergie nécessaire à l'accumulation du potassium intracellulaire et la sortie du sodium. Le glycogène ne peut se transformer par des réactions de phosphorylation que grâce à l'intervention des esters de l'acide phosphorique : la transformation de l'adénosine triphosphorique en acide adénylique libère 24.000 calories. On admet avec FLECKENSTEIN que les faits se déroulent comme suit :

respiration et glycolyse donnent des phosphates à haut pouvoir calorigène , ce qui donne : l'adénosine triphosphorique ; la créatine, le phosphate d'où accumulation de potassium, diminution de sodium intracellulaire : potentiel de repos.

L'adénosine triphosphorique a donc un rôle capital non pas directement dans la contraction musculaire, mais dans le métabolisme cellulaire assurant la repolarisation.

La contraction musculaire est sous la dépendance de régulations neuro-endocriniennes. A la périphérie, le nerf subit une polarisation et une dépolarisation, avec intervention du potassium, de l'acétylcholine, de l'adrénaline. Quant à la régulation hormonale, elle est de nature hypophysaire et corticosurrénale, en agissant sur le métabolisme du potassium. On sait que la cortisone favorise la sortie du potassium intra-cellulaire et que la DOCA freine la rentrée du potassium dans la cellule, que l'aldostérone favorise la rétention du sodium (CONN, de GENNES) et que la testostérone enfin a une action anabolisante.

Citons enfin la thyroxine, qui entraîne une glycogénolyse et l'insuline qui agit sur le métabolisme cellulaire. On peut donc dire que la contraction musculaire est dépendante d'équilibres et d'échanges intra et extra-cellulaires de potassium et de sodium, avec intervention de magnésium et de calcium. Tout déséquilibre dans les rapports entre les taux électrolytiques intra et extra-cellulaires et entre ces électrolytes entraînera des manifestations pathologiques au niveau des muscles volontaires, des muscles striés et au premier chef le myocarde, mais aussi des muscles lisses. L'établissement des courbes intensité-durée prises aux points moteurs des muscles, et aux troncs nerveux correspondants, permettra d'apprécier ces variations biochimiques et humorales, la charge cellulaire ionique et les hétérochronismes neuromusculaires tels qu'ils surviennent dans les grosses fatigues, mais aussi dans les états pathologiques atteignant le neurone moteur périphérique.

- III -

FATIGUES PHYSIOLOGIQUES

—:—

L'étude des états de fatigue se fait d'une part par l'enregistrement de l'excitabilité neuromusculaire, d'autre part par le dosage de la mucoprotéinurie par le test de Donaggio.

Les courbes obtenues dans l'étude de l'excitabilité neuromusculaire par passage d'un courant électrique expriment l'allure générale de la réponse, rhéobase et chronaxie. La mesure est faite sur le muscle et le nerf correspondant, opposant du pouce et médian pour le membre supérieur, jambier antérieur et sciatique poplité externe pour le membre inférieur.

ALBEAUX-FERNET et ses collaborateurs ont tout récemment étudié l'excitabilité neuromusculaire chez l'athlète à l'optimum de l'entraînement, qui est "l'antithèse du fatigué chronique". On a ainsi constaté une hypoexcitabilité du muscle avec articulations normales des divers temps, une rhéobase musculaire élevée, à 4 ou 5 mA, un nerf hyperexcitable, une rhéobase très abaissée, à 1 mA ou moins encore. On

constate un isochronisme, avec chronaxie nerveuse et chronaxie musculaire de même ordre de grandeur.

Ces tracés s'opposent à ceux fournis par l'athlète fatigué ou surmené, chez qui l'excitabilité musculaire augmente, l'excitabilité nerveuse diminue, les courbes ayant tendance à se rapprocher : le pincement de l'interligne exprime la mauvaise tolérance à l'effort (ALBEAUX-FERNET). Après un effort musculaire épuisant, on peut voir une hypoexcitabilité nerveuse et une hyperexcitabilité musculaire, la courbe nerveuse passant par dessus la courbe musculaire, ce qui exprime une insuffisance surrénale transitoire de la fatigue aiguë, et se retrouve, nous le verrons, dans l'Addisonisme.

Quant à la réaction de DONAGGIO, basée sur l'apparition dans les urines d'une mucoprotéine (à grande affinité avec la thionine) dans des états de fièvre, d'inflammation, de collagénose, dans le syndrome d'alarme, et simplement dans la fatigue, elle comporte une absence de sédimentation, la mucoprotéine faisant obstacle à la précipitation. Cette mucoprotéine contient 14 acides aminés et un acétylaminoglucide, enfin divers oses, dont le galactose.

Dans la fatigue aiguë, musculaire, la réaction d'obstacle de DONAGGIO est négative chez le sportif adapté : c'est donc un bon test d'entraînement.

Dans la fatigue chronique, la réaction n'est pas constamment positive, elle n'est en tous cas pas précoce, car l'apparition et la persistance de la mucoprotéinurie

signent déjà un catabolisme au niveau de la substance fondamentale, donc une rupture d'équilibre déjà présente.

A la recherche de la mucoprotéinurie, il y a d'ailleurs lieu d'ajouter le dosage des 17 cétostéroïdes et des hydroxycorticostéroïdes. Pour ALBEAUX-FERNET, les résultats seront interprétés comme suit :

- 17 cétostéroïdes et hydroxycorticostéroïdes normaux, réaction d'obstacle de Donaggio négative : sujet en bonne condition.

- 17 céto abaissés, 17 hydroxy abaissés, réaction d'obstacle positive : sujet en état d'insuffisance surrénale transitoire ;

- enfin, en présence de 17 céto normaux, 17 hydroxy abaissés et réaction de Donaggio négative : le surmenage est évident.

RIVOIRE a, lui aussi, étudié le comportement des corticoïdes en cas de fatigue musculaire. Il distingue :

- les sujets non entraînés : diminution plus ou moins rapide des hormones surrénales, qui tombent à zéro plus ou moins précocement selon l'intensité de l'effort demandé ; remontée très lente, non encore totale à la douzième heure ; mais surtout, absence d'une phase initiale d'hyperexcrétion hormonale.

- chez les sujets entraînés, on note en effet une phase initiale d'hypercorticisme, d'hyperexcrétion corticale, d'autant plus intense que le sujet est plus entraî-

né. Puis l'excrétion surrénale diminue mais tardivement, au-dessous des chiffres initiaux et même à zéro si l'effort a été très intense et prolongé, mais cette chute est tardive. On sait que subjectivement la fatigue n'est ressentie qu'après l'effort si le sujet est entraîné, ce qui s'explique par le décalage de l'insuffisance surrénale objectivée par les courbes d'élimination.

On a ainsi pu constater que les modifications des 17 cétostéroïdes sont plus accusées et s'observent pour des exercices musculaires faibles que pour les corticoïdes formogéniques, dont les courbes peuvent demeurer inchangées. Plusieurs hormones interviennent-elles dans la contraction musculaire ? L'hormone spécifique peut-elle être suppléée, en cas d'urgence, par d'autres hormones de composition chimique voisine ? Le fait que les 17 cétostéroïdes sont les plus sensibles à l'effort, qu'ils s'élèvent davantage à la phase initiale d'hypercorticisme, semble indiquer que l'éventuelle hormone spécifique appartient au groupe des 17 cétostéroïdes, ou, au moins, que l'hormone spécifique donne des métabolites possédant une fonction cétone en 17 (RIVOIRE).

La fatigue subjective paraît donc bien liée à une insuffisance de la fonction surrénale, celle-ci pouvant d'ailleurs n'être qu'un aspect des troubles fonctionnels sous-jacents à la sensation de fatigue. Par analogie à la maladie d'Addison, il semble bien que "si l'insuffisance surrénale n'est pas seule responsable de la fatigue, elle en constitue certainement l'élément majeur" (RIVOIRE). Chez les sujets entraînés, le travail musculaire

diminue l'excrétion hormonale surrénale parallèlement à la sensation subjective de fatigue. Chez les sujets entraînés, la diminution de l'excrétion hormonale est plus tardive, moins accusée, et précédée d'une phase d'hypercorticisme.

-:-

- IV -

FATIGUES PATHOLOGIQUES

-:-

Par le terme de "fatigues pathologiques", peut-être peu explicite, mais choisi à défaut d'un autre, nous voulons désigner les syndromes morbides, et plus spécialement endocriniens, qui comportent l'élément fatigue, prédominant ou au moins très accusé. Dans les états d'hypocorticisme, dans la maladie d'Addison, dans le Basedow, mais aussi dans certains hypercorticismes, il était intéressant d'étudier d'une part le comportement de l'excitabilité neuro-musculaire, d'autre part l'élimination urinaire des corticostéroïdes.

°°°

L'asthénie chronique n'est généralement pas un état autonome, mais le symptôme dominant d'affections neurologiques et endocriniennes. Par contre, chez le sportif surmené, "claqué", on peut voir ces états d'asthénie chronique sans substratum anatomophysiopathologique net. Voyons alors quel aspect affectent les courbes de l'excitation neuromusculaire électrique.

ALBEAUX-FERNET a, dans une telle étude, obtenu :

- soit des tracés normaux,
- soit, plus souvent, des tracés traduisant une hypoexcitabilité nerveuse et musculaire, avec ascension des courbes, mais différentielle inchangée ;
- soit encore des tracés rappelant ceux qui sont enregistrés chez un sujet entraîné ayant fait un effort excessif, hypoexcitabilité nerveuse alors que l'excitabilité musculaire est normale, voire augmentée : la différentielle étant de ce fait pincée.

Dans de telles asthénies chroniques, il est possible de constater enfin un signe de Chvostek électrique très marqué, nullement surprenant chez des sujets irritables, mais moins en accord avec la fréquente hypo-excitabilité périphérique. Chez l'asthénique chronique, les tracés de repos deviennent après un travail musculaire, des courbes brisées. Si le travail demandé est très intense, on voit un tracé à tendance rectiligne, une rhéobase abaissée, comparable à ce que l'on observe en permanence dans les états paralytiques.

°°°

Replaçons maintenant ces asthénies, ces fatigues chroniques dans le cadre d'endocrinopathies.

- Dans les états d'hypercorticisme, il faut considérer d'une part les courbes neuromusculaires électriques, d'autre part

l'élimination des corticoïdes surréniaux et aussi la réponse du test de Donaggio avec ou sans mucoprotéinurie.

Le type même de l'hypocorticisme est la maladie d'Addison. Au repos, l'Addisonien va montrer une hyperexcitabilité musculaire surtout nette pour les temps moyens et les temps longs. Un effort moyen demandé à ce type de malade va augmenter l'excitabilité musculaire. Une épreuve de marche par exemple, fatigue aiguë, très rapidement atteinte chez ces malades asthéniques, donnera une hyperexcitabilité pour les temps longs, une diminution de la rhéobase et pour les temps moyens et les temps courts, l'excitabilité demeurera normale ou même diminuera, la courbe tendant à prendre une direction rectiligne rappelant l'image du muscle paralysé.

L'origine surrénale de ces modifications est prouvée par le fait que l'administration des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes diminue l'excitabilité neuromusculaire, avec tracé tendant à la normale parallèlement à l'amélioration du métabolisme et de l'état clinique. Mais si les corticoïdes sont donnés en trop forte quantité, les oedèmes, l'hypertension artérielle, la rétention hydrosodée apparaissent, avec bilan potassique négatif, et hypoexcitabilité musculaire. C'est donc un facteur potassique qui intervient avant tout, comme il est admis classiquement, dans les variations de l'excitabilité musculaire, et alors même qu'il existe un état d'hypocorticisme. En effet, dans un hypocorticisme à bilan potassique positif, c'est-à-dire perte de sodium et rétention de potassium, on constate une hyperexcitabilité ; mais si le

bilan potassique est ou devient négatif, avec rétention sodée, l'hypoexcitabilité apparaît. En cas de maladie d'Addison non traitée, la courbe musculaire se brise après l'effort physique, se rapproche de plus en plus du tracé rectiligne, comme cela se produit dans les paralysies spasmodiques. L'excitation par courant de basse fréquence du muscle de l'addisonien entraîne facilement soit la tétanisation, soit la crise myotonique.

En ce qui concerne, toujours chez l'addisonien le comportement de la mucoprotéinurie extériorisée par la réaction d'obstacle de Donaggio, les malades asthéniques et non encore traités présentent une mucoprotéinurie élevée. Celle-ci va s'abaisser progressivement au cours du traitement par les glucocorticoïdes, cortisone et hydrocortisone, et par de faibles doses de minéralocorticoïdes. Cette baisse est parallèle à l'amélioration clinique et biologique, avec un certain décalage en retard. Si l'on donne des quantités trop fortes de désoxycorticostérone, on voit la mucoprotéinurie s'élever à nouveau.

L'absence de mucoprotéinurie a paru indiquer un bon équilibre créé par les hormones exogènes et en tous cas elle apporte un précieux témoignage des doses d'hormones nécessaires et suffisantes à atteindre et maintenir l'équilibre de l'Addisonien ; on peut, en employant la réaction d'obstacle de Donaggio, abréger la phase d'adaptation, de tâtonnement dans la fixation de la posologie.

Chez les Basedowiens, la mucoprotéinurie est également augmentée. ALBEAUX-FERNET a cité un cas d'exophtalmie oedémateuse maligne survenue au cours de l'évolution d'un Basedow d'origine hypophysaire : la réaction de Donaggio était fortement positive au moment où l'état général était fortement atteint, où survenaient des signes alarmants d'oedème rétro et péri-oculaire, le chémosis, l'inflammation grave de l'oeil. L'hypophysectomie suivie de traitement cortisonique a entraîné la disparition des phénomènes inflammatoires et oedémateux, l'amélioration de l'état général, tandis que la mucoprotéinurie s'abaissait.

°°°

- L'hypercorticisme exogène, par administration thérapeutique de corticoïdes, cortisone, hydrocortisone, delta-cortisone, d'A.C.T.H., entraîne une baisse de l'excitabilité musculaire sans toutefois altérer la morphologie des courbes. L'excitabilité musculaire évolue parallèlement aux modifications du bilan potassique. La déplétion potassique et l'hypoexcitabilité apparaissent conjointement sous l'action des corticoïdes administrés; cette courbe pathologique redevient normale lorsque le traitement cortisonique prend fin.

°°°

- L'hypercorticisme peut avoir une origine endogène : syndrome de Cushing, hyperaldostéronisme primaire. ALBEAUX-FERNET et collaborateurs viennent de rapporter trois observations illustrant le comportement

de l'excitabilité neuromusculaire dans ces hypercorticismes endogènes.

Dans un premier cas, il s'agissait d'une femme de 65 ans atteinte de syndrome de Cushing avec obésité, hypertension, diabète, ostéoporose, élimination des 17 céto moyennement élevée (10-17 mg) mais passant à 24 mg, 5 après un traitement par A.C.T.H. Les 17 OH montent de 7/15,6 mg à 37,7 mg. Sous une alimentation hyposodée, la natrémie est à 133 mEq alors que la kaliémie reste normale avec 4,7 mEq/litre. La calcémie est normale, la calciurie faible, mais le régime est pauvre en calcium. L'excitabilité neuromusculaire est faible, la kaliémie est cependant normale, le bilan potassique négatif. Il existe donc divers facteurs agissant différemment mais dont la somme assure l'hypoexcitabilité neuromusculaire.

Un second cas de Cushing concerne une femme de 40 ans, avec obésité tronculaire, vergetures, hypertension artérielle, diabète, troubles mentaux, taux initial des 17 céto et des 17 OH assez élevé, mais augmentant considérablement après administration thérapeutique d'A.C.T.H. On pratique une surrénalectomie partielle à gauche, totale à droite, et l'on institue un traitement substitutif de cortisone, 25 puis 12,5 mg et 1 mg de fluorhydrocortisone à la suite de l'opération. L'A.C.T.H. entraîne une déplétion potassique : l'excitabilité musculaire est diminuée pour les temps moyens et les temps courts, la rhéobase étant normale : les tracés tendent à la ligne droite. L'excitabilité nerveuse demeure normale aux membres, très augmentée à la face.

Un troisième cas enfin concerne un hyperaldostéronisme primitif chez une femme de 38 ans, qui présente des oedèmes, un anasarque, une rétention hydrosodée considérable remontant à dix années : l'aldostéronurie est à 50-150 gamma. L'épreuve de charge saline pendant cinq jours ne modifie pas l'aldostéronurie, augmente la rétention hydrosodée et le poids (de 5 kg). L'amphétamine déclenche une forte diurèse et diminue l'aldostéronurie. Après ablation d'un adénome surrénalien gauche et de la glande qui le porte, les oedèmes ne fondent pas, l'aldostéronurie ne diminue que faiblement. Un traitement d'amphénone et de delta-cortisone rend le bilan potassique et sodique négatif ; l'excitabilité neuromusculaire est très diminuée pour les temps courts et moyens, avec rhéobase normale, et tracés à tendance rectiligne. Cliniquement, la malade est très asthénique, sans tendance aux paralysies.

°°°

En dehors d'états endocriniens, mais en présence de déplétion sodique et potassique, on va constater une intense hypoeccitabilité neuromusculaire.

En pathologie thyroïdienne enfin, les faits suivants sont à noter :

- dans la maladie de Basedow et d'une façon plus générale dans les états hyperthyroïdiens, il existe une hyperexcitabilité nerveuse et musculaire ;

- dans les hypothyroïdies, on trouve une hypoeccitabilité nerveuse et musculaire ;

- dans les goitres simples, non toxiques, l'excitation neuromusculaire reste dans les limites normales.

On notera que souvent le traitement du Basedow par les antithyroïdiens de synthèse va rétablir l'excitabilité ou au moins diminuer l'hyperexcitabilité neuromusculaire. Mais selon les malades, on peut trouver bien des contradictions, des faits complexes. C'est ainsi qu'un Basedowien peut fort bien présenter une hyperexcitabilité musculaire pour les temps courts et les temps moyens, avec diminution de la chronaxie musculaire, mais parfois augmentation de la rhéobase, et surtout, dissociation entre excitabilité nerveuse et excitabilité musculaire. Il n'est pas impossible chez de tels malades d'enregistrer un hétérochronisme sous la forme d'une hyperexcitabilité musculaire associée à une diminution de l'excitabilité nerveuse.

Au niveau de la face, le signe de Chvostek électrique est fréquent, donc hyperexcitabilité de la face.

Les états hyperthyroïdiens en général, la maladie de Basedow en particulier, présentent donc souvent des hyperexcitabilités dissociées, alors que dans le myxoedème, l'hypoexcitabilité neuromusculaire est de règle.

- V -

DISCUSSION

-:-

Le signe subjectif de fatigue, sa traduction électrique par une diminution de l'excitabilité neuromusculaire, sa traduction biochimique par la réaction d'obstacle de la mucoprotéinurie, sa traduction hormonale par l'élimination d'abord augmentée, puis diminuée, voire épuisée, des corticoïdes urinaires, tous ces faits ne concordent pas toujours pleinement et surtout paraissent sous la domination de mécanismes métaboliques des plus complexes. Nous voudrions dans toutes ces observations, démêler le rôle imparti à la surrénale. Mais ce rôle est loin d'être simple, il s'exerce à différents échelons et sur différents mécanismes, et surtout, est lui-même modifié par des influences directes et en retour.

Certes, il existe des données simples et indiscutables :

- l'alcalose abaisse le seuil galvanique, donc augmente l'excitabilité musculaire.
- L'acidose élève ce seuil, et diminue l'excitabilité musculaire.

- L'équilibre ionique conditionne donc l'excitabilité musculaire mais en fonction du rapport $K Na/Ca Mg$. Selon que l'un ou l'autre cation prédomine, nous l'avons vu, les résultats de l'exploration électrique se déplacent vers l'hypo ou vers l'hyperexcitabilité musculaire.

C'est indirectement, en modifiant le rapport Na/K que les corticoïdes et par conséquent la surrénale, agissent sur l'excitabilité neuromusculaire. Si l'on détruit la surrénale, expérimentalement ou chirurgicalement, on diminue le rapport Na/K avec déplétion sodique, rétention potassique. Si au contraire, on administre des corticoïdes, on rétablit le bilan hydrosodique, on rend le bilan potassique négatif, on augmente le rapport Na/K . Mais il ne faut pas oublier que l'excitabilité est surtout sous la dépendance de l'ion cellulaire essentiel qu'est le potassium. C'est donc en définitive du métabolisme potassique que dépend l'excitabilité ; mais les corticoïdes modifient le bilan potassique, et l'on comprend alors par quelle voie indirecte il existe des hypoexcitabilités neuromusculaires dans les états d'hypercorticisme (exogène ou endogène) lorsque le bilan potassique est négatif, alors que l'on constate des hyperexcitabilités neuromusculaires dans les états d'hypocorticisme avec rétention potassique.

Les faits sont dans la réalité beaucoup plus fins et nuancés, et il ne s'agit pas seulement d'un bilan potassique positif ou négatif, mais de la présence du potassium au-delà ou en deça de la membrane cellulaire, de la présence ou de la prédominance du potassium dans le milieu

intra-cellulaire ou dans le milieu extra-cellulaire. Les corticoïdes ont ici encore leur rôle à jouer dans cet équilibre endo et exocellulaire.

En ce qui concerne l'état subjectif et objectif de fatigue en rapport avec ces états humoraux et hormonaux, on peut dire qu'en cas de fatigue chronique, il y a prédominance d'hypoexcitabilité musculaire, et cela, sur le plan biochimique et hormonal, est en rapport avec une augmentation des 17 désoxycorticostéroïdes par rapport aux 17 hydroxycorticostéroïdes.

L'asthénie subjective et objective, et en même temps les perturbations métaboliques glucidiques, sont probablement parallèles à une chute des glycocorticoïdes. Lorsque l'exploration électrique objective une hypoexcitabilité neuromusculaire, on peut admettre que le bilan potassique est faible, tandis que les 17 désoxycorticoïdes, auxquels appartiennent on le sait la corticostérone et ses dérivés, sont en excès; or ces corps ont un faible pouvoir glycocorticoïde, mais un intense pouvoir minéralotrope susceptible de rendre le bilan potassique négatif.

La fatigue chronique correspond donc à une insuffisance surrénale fonctionnelle dissociée. Elle est donc fondamentalement différente de la fatigue de l'Addisonien, qui comporte une insuffisance surrénale globale. Et en particulier la différence apparaît dans des modifications en sens inverse de l'excitabilité neuromusculaire.

C'est ainsi que dans la maladie d'Addison, l'asthénie est très profonde; le taux de glycocorticoïdes est effondré, de

même que le taux des minéralocorticoïdes. Le bilan potassique est ici positif et de ce fait, l'excitabilité neuromusculaire est augmentée.

Par contre, dans les états de fatigue chronique sans substratum anatomophysiopathologique décelable, l'asthénie est modérée. Le taux des glycocorticoïdes urinaires est diminué, alors que celui des minéralocorticoïdes est normal ou parfois même augmenté, surtout en ce qui concerne la corticostérone. Ici le bilan potassique est normal ou négatif ; l'excitabilité neuromusculaire n'est jamais augmentée. on la trouve soit normale, soit diminuée.

°°°

Toutes ces constatations, du plus haut intérêt physiopathologique, trouvent leur retentissement sur le plan pratique. D'une part, l'exploration biochimique et hormonale, l'examen électrique du normal, du sportif, dictent les limites du surmenage, et les moyens, en particulier diététiques, de l'éviter ou de le traiter.

Dans les états franchement pathologiques, en particulier chaque fois qu'une carence fonctionnelle des surrénales est susceptible d'être corrigée par un traitement hormonal approprié, toutes ces indications seront des plus précieuses pour fixer la posologie optima si souvent difficile à atteindre .

Les variations évolutives de la maladie, l'efficacité du traitement, les aggravations spontanées, peuvent sans doute être

précisées, voire annoncées par le résultat de ces diverses explorations sur des terrains divers, et qui donnent à un symptôme trop souvent subjectif, la fatigue, sa véritable signification.

— : —

- VI -

CONCLUSIONS

—:—

I.- d'une signification initialement toute subjective, la fatigue est devenue actuellement, grâce à diverses acquisitions physiopathologiques, un symptôme important, appréciable et mesurable aussi bien par la mesure de l'excitabilité neuromusculaire que par la détermination des corticoïdes urinaires, par l'établissement du bilan potassique, par la réaction d'obstacle de Donaggio avec mucoprotéinurie enfin.

II.- Les recherches récentes, confirmées par les résultats des différentes explorations que nous venons de citer, ont permis de mettre en parallèle la fatigue physiologique, banale, réversible, avec l'asthénie qui figure dans différents syndromes surrénaux, en particulier dans la maladie de Basedow.

III.- Cependant, des différences fondamentales sont observées selon les états considérés, qu'expliquent la multiplicité, la diversité et surtout le retentissement réciproque de multiples facteurs, métaboliques en particulier, mais aussi

électrolytiques, avec mouvements intra et extra-cellulaires.

IV.- Sur le plan pratique, les réponses des diverses explorations physiopathologiques et biochimiques permettent chez le sujet normal de fixer les limites du surmenage et de remédier à celui-ci ; chez l'endocrinien, de régler avec plus de précision et de rapidité la posologie hormonale substitutive, si délicate à établir.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : de GENNES

Vu :
Le Doyen :
signé : BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

- VII -

NOTES BIBLIOGRAPHIQUES

- :-

- M. ALBEAUX-FERNET, P. BUGARD, J.D. ROMANI
Etude de la mucoprotéinurie dans les
collagénoses, les endocrinopathies et
les traitements hormonaux
Presse Médicale LXIII pages 509-511
6 avril 1955
- M. ALBEAUX-FERNET et coll.
Les corticostéroïdes et le métabolisme
hydrominéral
Annales d'Endocrinol. p. 33-59 1956
- M. ALBEAUX-FERNET, P. BUGARD, J.D. ROMANI
Excitabilité neuromusculaire en clinique.
Variations hormonales et métaboliques.
Application à la fatigue
Presse Méd. LXV p. 61-64 12 janv.
1957
- H. BECKER
La réaction de Donaggio appliquée
à l'étude de la fatigue musculaire
Thèse de Bordeaux 1947
- P. BOULET, P. PASSOUANT, J. MIROUZE, A. BERTRAND
Myasthénie et insuffisance surrénale
Soc. Franç. Neurol. 5 juillet 1956

P. BUGARD, J.D. ROMANI, C. BLUM,
M. ALBEAUX-FERNET

Essai d'interprétation endocrinolo-
gique de la réaction de Donaggio
Annales d'Endocrinologie XV p. 672-683
1954

R.COIRAULT, J. THIEBAULT, G. GUIOT,
H. FARANO, H. BRAULT

Contraction musculaire et contrôle
médocosportif. Essai d'interprétation
du mécanisme de l'entraînement et de
la fatigue. Leur contrôle et leur trai-
tement. Rôle de l'adénosine triphos-
phorique ou A.T.P.
Presse Méd. LXIV p. 1794-1797 31 oct.
1956

— COSTE, F. DELBARRE

Méthode de dosage chimique de la cor-
tisine et de ses analogues dans
l'urine
Presse Méd. LXI p. 46 1953

L. de GENNES, G. DELTOUR

L'aldostérone, nouveau stéroïde corti-
cosurrénal
Presse Méd. LXII p. 1751-1752 18 déc.
1954.

R. RIVOIRE, Mme PAZKOWSKI

Le dosage des corticoïdes urinaires
Presse Méd. LX p. 214 1952

R. RIVOIRE, J. RIVOIRE, M.J. POUJOL

La fatigue, syndrome d'insuffisance
surrénale fonctionnelle
Presse Méd. LXI p. 1431-1433 4 nov 1953

F. TAYEAU

Le phénomène d'obstacle de Donaggio,
test de la fatigue
Tunisie Méd. juillet-août 1951 et
Journ. Méd. Bordeaux octobre 1954

TABLE DES MATIERES

—:—

	Pages
I.- AVANT-PROPOS	13
II.- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	16
III.- FATIGUES PHYSIOLOGIQUES	22
IV.- FATIGUES PATHOLOGIQUES	27
V.- DISCUSSION	35
VI.- CONCLUSIONS	40
VII.- NOTES BIBLIOGRAPHIQUES	42

—:—

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

